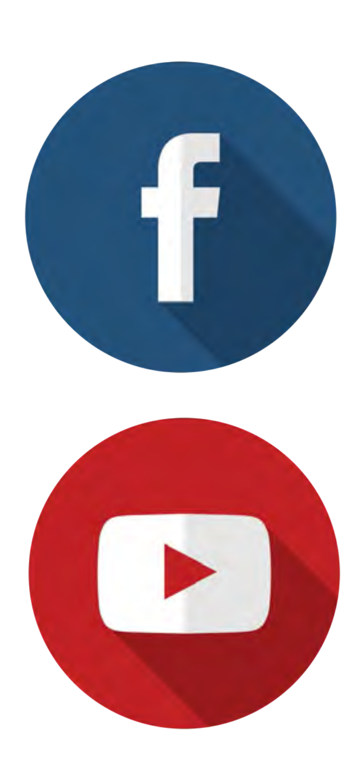
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







REGULATION DU METABOLISME DES GLUCIDES

I. INTRODUCTION

Les glucides présents dans l'alimentation constituent une part majoritaire de la ration énergétique journalière (50 à 55%). Ils sont convertis pour leur plus grande part en glucose qui joue un rôle majeur dans le métabolisme énergétique car il contribue en priorité à la nutrition cérébrale.
Les cellules sanguines, médullaires rénales, de la rétine ainsi que le cerveau utilisent le glucose dans la glycolyse : ils sont **non insulinodépendants**.
Le foie, les muscles et le tissu adipeux utilisent également le glucose dans la glycolyse et par oxydation fournissent de l'énergie : ils sont **insulinodépendants**.

Au niveau de tous ces tissus, des protéines de transport spécifiques du glucose ont été identifiées : les **glut**
Glut 1 : membrane érythrocytaire
Glut 2 : intestin, foie, rein, les cellules B du pancréas.
Glut 3 : cerveau
Glut 5 : intestin grêle, rein
Glut 4 : muscle, tissu adipeux. A ce niveau, l'entrée du glucose est étroitement contrôlée par l'insuline.

Un contrôle étroit de l'homéostasie glucidique est assuré par des hormones, **l'insuline** et **le glucagon** exerçant des effets antagonistes sur les métabolismes des glucides et des lipides.

II. LES GRANDES VOIES METABOLIQUES ET LEUR LOCALISATION

A. LA GLYCOLYSE ET LA NEOGLUCOGENESE

1. LA GLYCOLYSE

C'est une source d'énergie sous forme d'ATP dans de nombreux tissus et est aussi utilisée par le foie et le tissu adipeux pour la biosynthèse des acides gras.

2. LA NEOGLUCOGENESE

C'est une voie métabolique exclusivement hépatique permettant la synthèse du glucose à partir de 3 précurseurs non glucidiques.

- Utilisation du glycérol mobilisé à partir de triglycérides de réserve du tissu adipeux lors du jeûne
- Utilisation du lactate provenant de la glycolyse anaérobie dans les cellules sanguines et les muscles
- Utilisation de la copule carbonée des acides aminés glucoformateurs.

La néoglucogenèse se présente comme une glycolyse inversée avec des réactions spécifiques : pyruvate → PEP, F 1.6diP → F 6 P, G 6 P → glucose

3. REGULATION DE LA GLYCOLYSE ET DE LA NEOGLUCOGENESE

- **LA GLYCOLYSE :** la régulation va porter sur les 3 cycles suivants :

1- **Cycle glucose / G 6 P** : la transformation du glucose en G 6 P une **hexokinase**. Le foie comme les cellules B du pancréas contient en outre une **glucokinase** spécifique du glucose et catalysant la même réaction.

2- **Cycle F 6 P/ F 1.6 di P :** l'enzyme clé de la glycolyse est la **6 phosphofructose 1 kinase (6PF1Kinase)** catalysant la réaction la plus lente de la glycolyse.

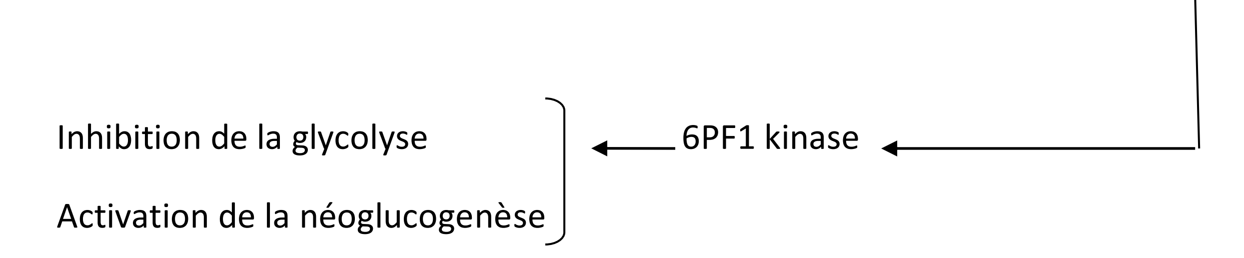
Ses inhibiteurs sont : ATP, citrate

Ses activateurs sont : ADP, AMP, F2.6 di P, F6P et Pi.

Ce cycle est contrôlé par l'intermédiaire du **F2.6 di P** qui est le plus puissant activateur allostérique de la 6PF1 kinase et qui inhibe **la fructose 1.6 di phosphatase**.

Le F 2.6 di P n'est pas un intermédiaire glycolytique ou néoglucogénique. Son augmentation diminue le flux glucogénique et augmente le flux glycolytique.

Hypoglycémie → sécrétion de glucagon → AMPc ↗↗ → PFK 2 → ↘ F2.6 di P



Hyperglycémie → sécrétion d'insuline → AMPc ↘↘ → PFK 2 → ↗F2.6 di P

Activation de la glycolyse ← 6PF1 kinase ←

Cette régulation ne concerne que le foie.

3- **Cycle PEP/ pyruvate :** la **pyruvate kinase** phosphorylée par une protéine kinase en présence d'hormones augmentant le taux d'AMPc est inactive sous cette forme.

Insuline → ↘↘ AMPc → PKA → pyruvate kinase ⟶ glycolyse

- **LA NEOGLUCOGENESE :** l'AMPc dont la concentration augmente sous l'influence du glucagon joue un rôle régulateur en modulant l'activité et / ou le taux de certaines de ces enzymes.

1- **Cycle glucose / G6P :** le taux de la **glucose 6 phosphatase(G6Pase)** s'élève sous l'influence du glucagon et est diminué par l'insuline.

2- **Cycle F6P/F1.6 di P :** le glucagon stimule **la fructose 1.6 di phosphatase (F1.6 di Pase)** par diminution du F 2.6 di P

3- **Cycle PEP/ pyruvate : la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK)** est augmentée sous l'influence du glucagon alors que l'insuline a un effet inverse.

B. LA GLYCOGENOGENESE ET LA GLYCOGENOLYSE

1. LA GLYCOGENOGENESE

La mise en réserve du glucose sous forme de glycogène s'effectue au niveau des muscles et du foie lorsque le glucose et l'insuline sont présents.
Ce stockage réalise une réserve énergétique très importante pour ces 2 tissus utilisée à des fins différentes :
- lors de la contraction musculaire pour les muscles.
-lors des périodes inter prandiales pour le foie, le seul organe capable de réguler le taux de glucose sanguin dans cette circonstance.

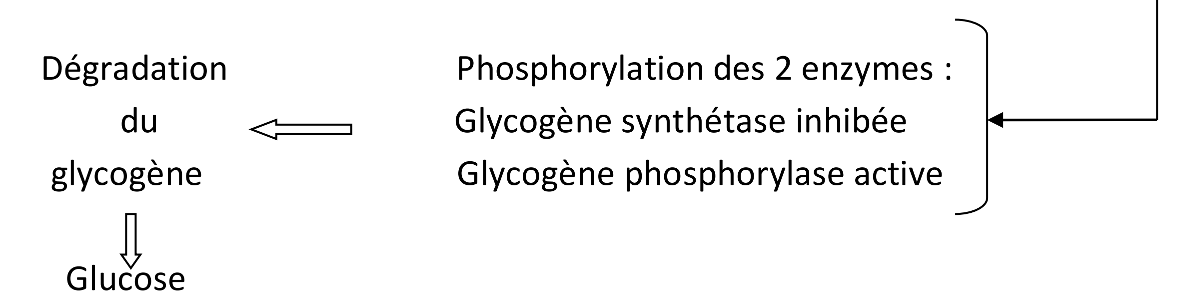
2. LA GLYCOGENOLYSE

Au niveau des muscles, le besoin en ATP lors de la contraction musculaire est responsable de la dégradation du glycogène.
Dans le foie, c'est l'hypoglycémie qui entraine la glycogénolyse.

3. REGULATION DE LA GLYCOGENOGENESE ET LA GLYCOGENOLYSE

La glycogène phosphorylase permettant la dégradation du glycogène et **la glycogène synthétase** permettant la synthèse du glycogène sont les enzymes clés du métabolisme du glycogène et sont soumises à des régulations très précises.

Le matin à jeun : glucagon↗ → adényl cyclase → AMPc ↗ →activation de la PK



Lors d'un repas : insuline↗→ AMPc ↘→ inhibition de PK → activation de la

Glycogène ⟸ Glycogène synthétase

4. REGULATION DE LA GLYCEMIE

Une fonction importante du foie est la régulation du taux de glucose maintenu à environ 5 mmol / l.

Hypoglycémie → sécrétion de glucagon → activation de la glycogène

G6P ⇐ Hydrolyse du Glycogène ⇐ phosphorylase

Si le déclenchement de la glycogénolyse hépatique n'est pas suffisant pour subvenir aux besoins en glucose des cellules, telles que les cellules nerveuses ou sanguines, une autre voie métabolique spécifique du foie sera déclenchée : c'est la néoglucogenèse.

III. PARTICULARITES DU METABOLISME GLUCIDIQUE DANS LE FOIE

Le transporteur du glucose dans le foie est le glut 2.
Au niveau hépatique, le glucose est :
-stocké sous forme de glycogène : **la glycogénogénèse**
-dégradé sous forme d'ATP : **la glycolyse**
-utilisé pour la synthèse de triglycérides dans le tissu adipeux : **la lipogenèse**

En période post absorptive, il y'a sortie de glucose du foie. En effet, il est fondamental que la glycémie soit maintenue à des niveaux de 4 à 6 mmol/l de façon à fournir au cerveau le glucose dont il a besoin.
Ceci est assuré par une sortie du glucose à partir des hépatocytes dite **production hépatique de glucose (PHG)** stimulée par le glucagon et inhibée par l'insuline.
Le glucose libéré provient de la dégradation du glycogène ou est synthétisé à partir de substrats néoglucogéniques et sera utilisé par le cerveau.

Les autres tissus qui nécessitent de l'énergie vont utiliser les acides gras produits par la lipolyse des triglycérides du tissu adipeux.

IV. PARTICULARITES DU METABOLISME GLUCIDIQUE DANS LE MUSCLE

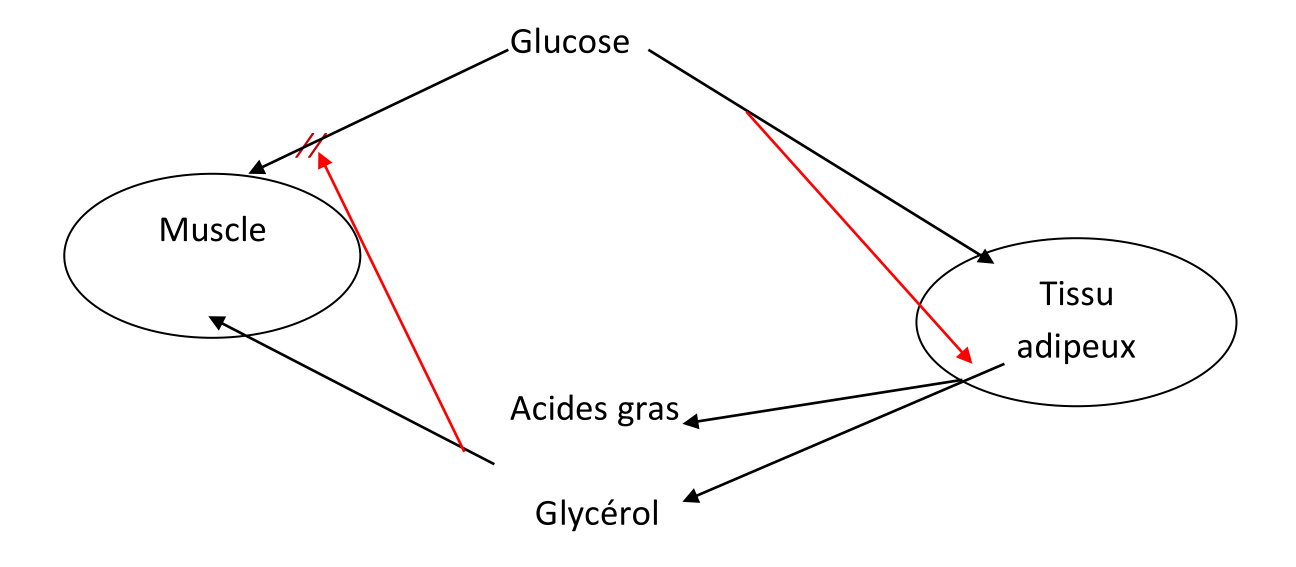
Le muscle est le plus utilisateur de glucose. Il est insulinodépendant. Le transport du glucose se fait par le glut 4 et étroitement contrôlé par l'insuline.

1. SYNTHESE ET DEGRADATION DU GLYCOGENE

En cas de charges glucosées importantes, le glucose est stocké dans le muscle sous forme de glycogène en présence d'insuline.
Lors de la contraction musculaire, le besoin en ATP est responsable de la dégradation du glycogène en G1P isomérisé en G6P substrat de la glycolyse.

2. GLYCOLYSE ET OXYDATION : INTERRELATION GLUCIDES- LIPIDES

Quand les réserves et les apports glucidiques sont réduits dans les muscles, les acides gras seront oxydés dans les mitochondries permettant d'épargner le glucose pour les tissus glucose dépendants comme le cerveau réalisant le cycle glucose – acides gras ou **cycle de Randle**.



Dans le cycle de Randle, on observe que tant que le glucose est fourni de manière suffisante, celui-ci sert en priorité comme source d'énergie pour le muscle et bloque la lipolyse, l'excédent de glucose étant utilisé au stockage de l'énergie sous forme de triglycérides.

Lorsque le glucose vient à manquer, l'organisme puise l'énergie pour les muscles dans les acides gras libérés par lipolyse. Ces acides gras bloquent simultanément l'utilisation du glucose par le muscle économisant ainsi ce substrat nécessaire pour le système nerveux.

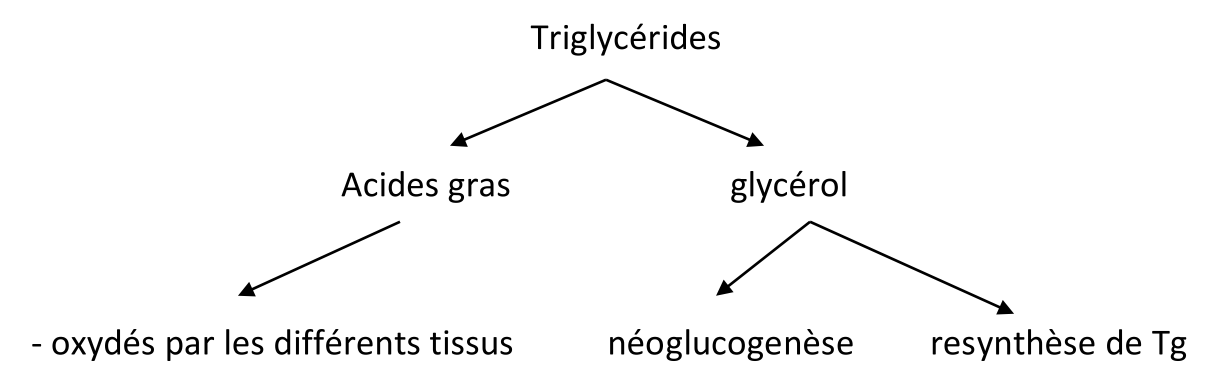
V. PARTICULARITES DU METABOLISME GLUCIDIQUE DANS LE TISSU ADIPEUX

Le transport du glucose au niveau du tissu adipeux est insulinodépendant. Il se fait grâce au glut 4.

1. LA LIPOGENESE

-synthèse d'acides gras : à partir de l'acétyl CoA mitochondrial
-synthèse de triglycérides : Ag + glycérol ⟹ triglycérides

2. LA LIPOLYSE



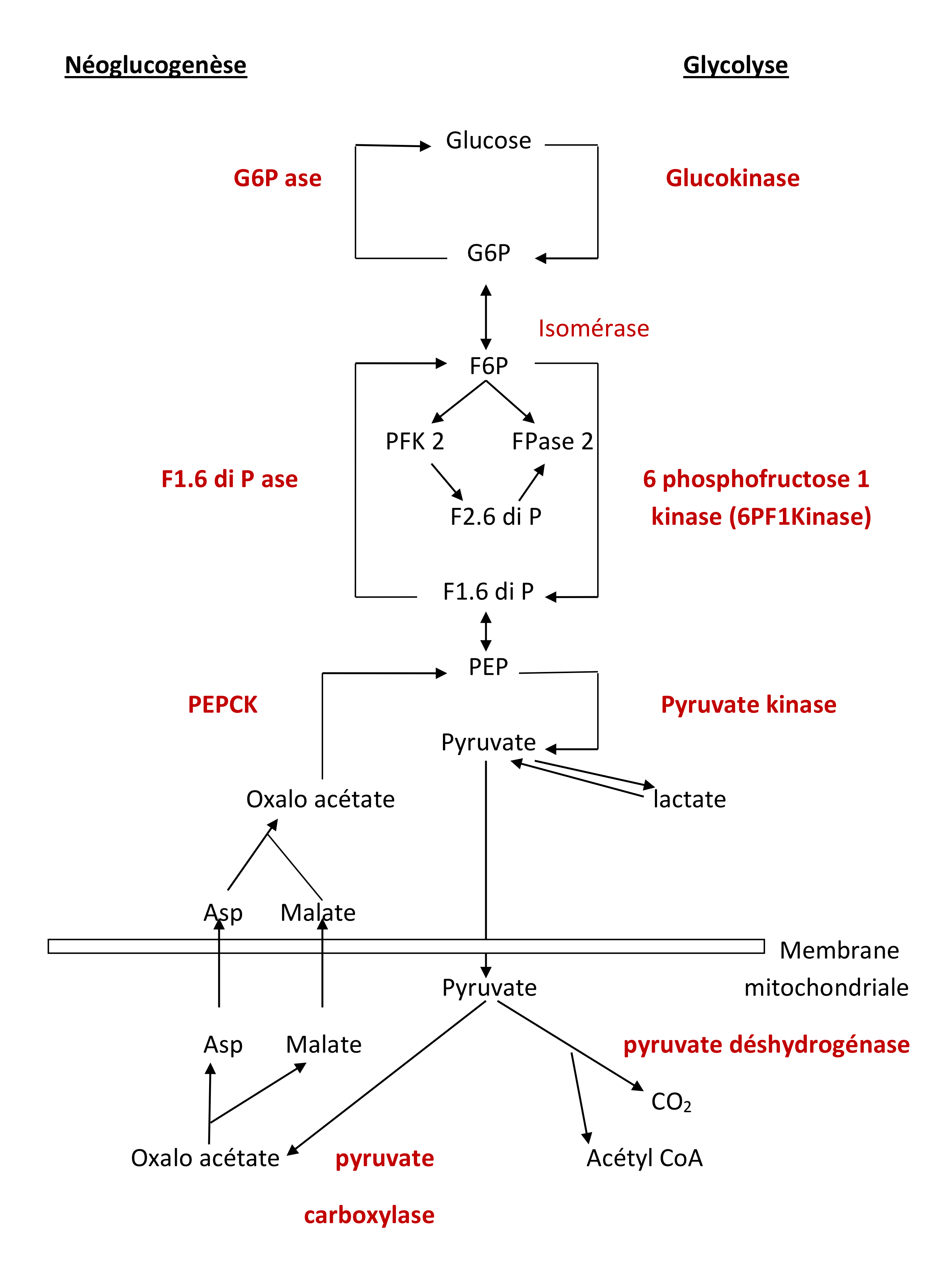
Acétyl CoA : énergie + CO_2

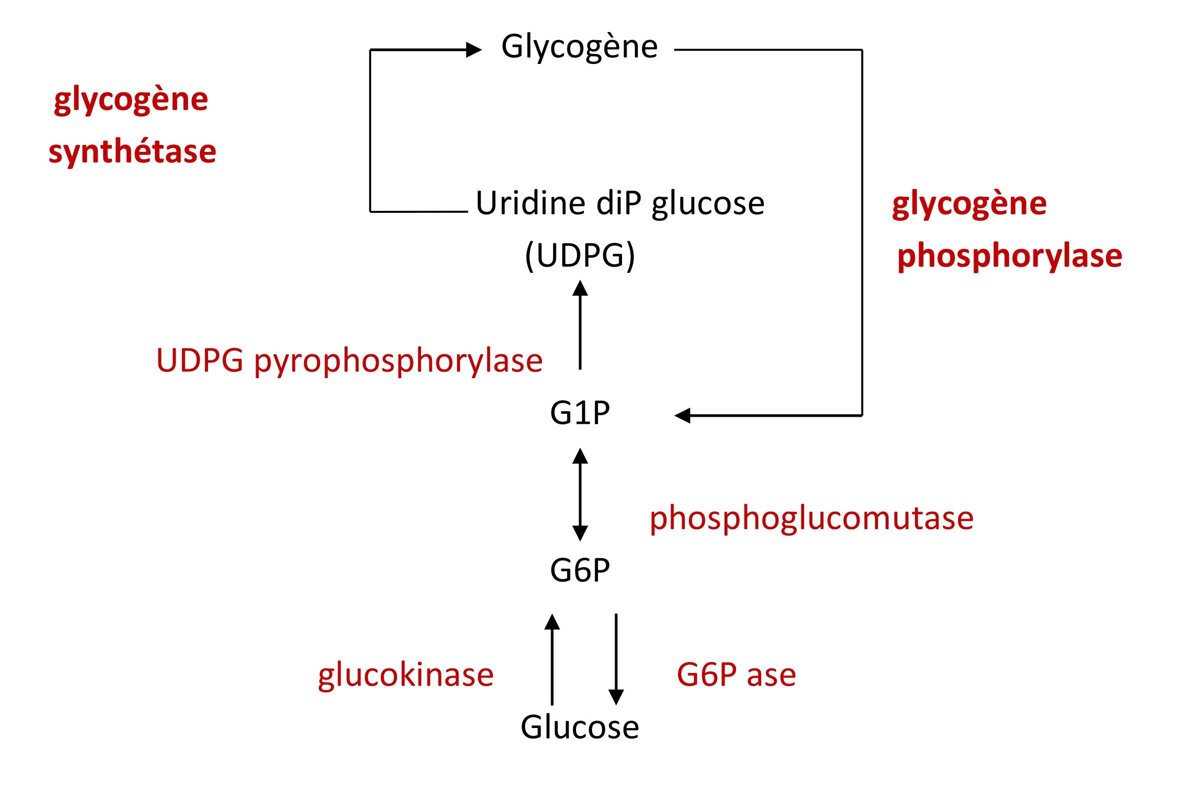
-synthèse de corps cétoniques

-synthèse de triglycérides

VI. PARTICULARITES DU METABOLISME GLUCIDIQUE DANS LE CERVEAU

Le glucose constitue la source énergétique principale du cerveau. Il n'y a pas de régulation par l'insuline. L'utilisation du glucose est contrôlée par son besoin. Au cours d'un jeûne de 3 jours, il y a lipolyse d'où épargne glucidique. La lipolyse entraine la libération de corps cétoniques par le foie qui passent la barrière hémato-encéphalique et seront utilisés par le cerveau.


Néoglucogenèse
Glycolyse
Glucose
G6P ase
Glucokinase
G6P
Isomérase
F6P
PFK 2
FPase 2
F1.6 di P ase
6 phosphofructose 1
kinase (6PF1Kinase)
F2.6 di P
F1.6 di P
PEP
PEPCK
Pyruvate kinase
Pyruvate
Oxalo acétate
lactate
Asp
Malate
Membrane
mitochondriale
Pyruvate
Asp
Malate
pyruvate déshydrogénase
CO_2
Oxalo acétate
pyruvate
carboxylase
Acétyl CoA


Glycogène
glycogène synthétase
Uridine diP glucose (UDPG)
glycogène phosphorylase
UDPG pyrophosphorylase
G1P
phosphoglucomutase
G6P
glucokinase
G6P ase
Glucose